

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

AF

(11)Publication number : 2002-265366

(43)Date of publication of application : 18.09.2002

(51)Int.Cl.

A61K 31/7016  
A23L 1/30  
A61K 31/702  
A61P 31/00  
A61P 35/00  
A61P 37/04  
A61P 43/00  
C07H 3/06  
C12N 5/06  
// C07H 3/04

(21)Application number : 2001-064076

(71)Applicant : TAKEDA FOOD PRODUCTS LTD

(22)Date of filing : 07.03.2001

(72)Inventor : MUROZAKI SHINJI  
YAMAMOTO YOSHIHIRO  
MUROYAMA KOTARO  
YAMAMOTO KENRO

## (54) NATURAL KILLER CELL-ACTIVATING AGENT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a natural killer cell-activating agent which is free from a side effect, can regularly be used, can easily be taken as a food or the like, and is useful for preventing and/or treating infectious diseases or for preventing the proliferation and/or metastasis of tumor cells.

SOLUTION: This natural killer cell-activating agent contains 3-O- $\alpha$ -D- glucopyranosyl-D-glucose as structural units.

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 12.02.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2002-265366

(P2002-265366A)

(43) 公開日 平成14年9月18日 (2002.9.18)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード <sup>*</sup> (参考)
A 6 1 K 31/7016		A 6 1 K 31/7016	4 B 0 1 8
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30	Z 4 B 0 6 5
A 6 1 K 31/702		A 6 1 K 31/702	4 C 0 5 7
A 6 1 P 31/00		A 6 1 P 31/00	4 C 0 8 6
35/00		35/00	
審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 6 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号	特願2001-64076 (P2001-64076)	(71) 出願人	000238511 武田食品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町2丁目3番6号
(22) 出願日	平成13年3月7日 (2001.3.7)	(72) 発明者	室▲崎▼ 伸二 奈良県奈良市芝辻町三丁目6番27-208号
		(72) 発明者	山本 佳弘 兵庫県伊丹市荻野8丁目21番地の2 ハイ ツマインド203号
		(72) 発明者	室山 幸太郎 兵庫県西宮市上甲子園1丁目15番24-304 号
		(74) 代理人	100077012 弁理士 岩谷 龍
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 ナチュラルキラー細胞活性化剤

(57) 【要約】

【課 題】 本発明は、副作用がなく常用でき、かつ食品などとして手軽に摂取できる、感染症の予防および／もしくは治療、または腫瘍細胞の増殖および／もしくは転移の予防に有用なナチュラルキラー細胞活性化剤を提供することを目的とする。

【解決手段】 3-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-D-グルコースを構成単位として含有する糖類を有効成分とするナチュラルキラー細胞活性化剤。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 3-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-D-グルコースを構成単位として含有する糖類を有効成分とするナチュラルキラー細胞活性化剤。

【請求項2】 糖類がニグロオリゴ糖であることを特徴とする請求項1に記載のナチュラルキラー細胞活性化剤。

【請求項3】 ニグロオリゴ糖がニグロース、ニグロシルグルコース、ニグロシルマルトースからなる群から選ばれる少なくとも一種であることを特徴とする請求項2に記載のナチュラルキラー細胞活性化剤。

【請求項4】 ナチュラルキラー細胞活性化のための3-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-D-グルコースを構成単位として含有する糖類の使用。

【請求項5】 糖類がニグロース、ニグロシルグルコースおよびニグロシルマルトースからなる群から選ばれる少なくとも一種の糖類であることを特徴とする請求項4に記載の使用。

【請求項6】 3-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-D-グルコースを構成単位として含有する糖類をナチュラルキラー細胞に接触させることを特徴とするナチュラルキラー細胞の活性化方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ニグロオリゴ糖類を有効成分とするナチュラルキラー細胞（以下、「NK細胞」と略称する。）活性化剤、およびニグロオリゴ糖類を用いるNK細胞の活性化方法に関する。

## 【0002】

【従来の技術】NK細胞は免疫系で中心的な役割を果たしているリンパ球のサブセットであり、ウィルス感染初期における感染防御やウィルスの宿主内蔓延阻止、腫瘍の増殖および転移の防御に特に重要である。NK細胞は、ウィルス感染細胞や変異した腫瘍細胞を免疫学的記憶機構に依存せず認識し、これらの細胞に対する細胞傷害活性（ナチュラルキラー活性）を発現し、ウィルスおよび腫瘍細胞に対する自然免疫を成立させている。ここで、NK細胞を活性化する因子としてサイトカインのインターロイキン12、インターロイキン18、インターフェロンなどが知られているが、これらのものはいずれも副作用が強く、経口摂取での作用は明らかではなく、ウィルス感染または腫瘍の増殖および転移に対する予防的な使用には適していないといわれている。

【0003】一方、本発明者らは、3-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-D-グルコースを構成単位として含有する糖類を有効成分とする免疫賦活剤を開発した（特開平9-52834）。かかる3-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-D-グルコースを構成単位として含有する糖類は、抗原受容体を介するTリンパ球およびBリンパ球の活性を上昇させることから生体内で常時起こっている

例えばウィルス等の微生物および腫瘍細胞に対する排除反応を高め、かつ、単独でTリンパ球およびBリンパ球を活性化しないことから生体にとって好ましくない免疫応答を誘導せず、さらに、抗原非特異的なTリンパ球およびBリンパ球の活性も上昇させることから他の免疫賦活剤との併用が有効で、加えて副作用のない常用に適した免疫賦活剤であることを見だし、かかる発明をなした。しかし、該発明時において、本発明者らはNK細胞の活性化という課題は認識していなかった。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、副作用がなく常用でき、かつ食品などとして手軽に摂取できる、感染症の予防および／もしくは治療、または腫瘍細胞の増殖および／もしくは転移の防御に有用なNK細胞活性化剤を提供することを目的とする。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、3-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-D-グルコースを構成単位として含有する糖類について、さらに検討を加えた結果、該糖類がTリンパ球共刺激作用またはBリンパ球共刺激作用に基づく免疫賦活作用を有するだけでなく、NK細胞活性化作用を有するという思いがけない知見を得た。該糖類の中でも特にニグロオリゴ糖は、経口的な日常摂取が可能であり、副作用もなく、ゆえに例えば医薬成分としてだけでなく食品成分としても用いることができ、摂取によってNK細胞を活性化しウィルス感染や腫瘍細胞の増殖および転移の予防に対し特に優れた効果を発揮する。

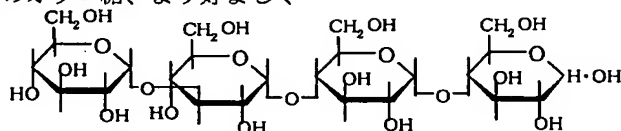
【0006】生体内においては、日常、個体に生来備わる生体防御能（感染抵抗性）である自然免疫系が働いており、この自然免疫系をもってしては細菌やウィルスなどの抗原の侵入を防げない場合には獲得免疫系が働く。ここで、Tリンパ球およびBリンパ球は獲得免疫系に関係しており、細菌やウィルスなどの抗原が体内に侵入すると抗原特異的に活性化され、かつ同じ抗原が2度目に侵入した場合はより早く強く反応するという免疫学的記憶を示す。これに対し、NK細胞は自然免疫系に関係しており、抗原を非特異的に攻撃するが、免疫学的記憶を示さず、感染のくり返しによっても抵抗力が高まらない。このように、免疫において自然免疫系と獲得免疫系とは相対するものであるので、3-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-D-グルコースを構成単位として含有する糖類が、Tリンパ球共刺激作用またはBリンパ球共刺激作用を有し、獲得免疫系を活性化させるということが公知であったとしても、かかる公知事実からは、自然免疫系の活性化という課題は直ちに認識できないし、ましてや該糖類がNK細胞の活性化という自然免疫系に対する作用をも有するという知見には容易に想到し得ない。

【0007】すなわち、本発明は、（1）3-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-D-グルコースを構成単位とし

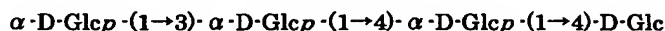
て含有する糖類を有効成分とするナチュラルキラー細胞活性化剤、(2)糖類がニグロオリゴ糖であることを特徴とする前記(1)に記載のナチュラルキラー細胞活性化剤、(3)ニグロオリゴ糖がニグロース、ニグロシルグルコース、ニグロシルマルトースからなる群から選ばれる少なくとも一種であることを特徴とする前記(2)に記載のナチュラルキラー細胞活性化剤、(4)ナチュラルキラー細胞活性化のための3-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-D-グルコースを構成単位として含有する糖類の使用、(5)糖類がニグロオリゴ糖であることを特徴とする前記(4)に記載の使用、(6)糖類がニグロース、ニグロシルグルコースおよびニグロシルマルトースからなる群から選ばれる少なくとも一種の糖類であることを特徴とする前記(4)に記載の使用、(7)3-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-D-グルコースを構成単位として含有する糖類をナチュラルキラー細胞に接触させることを特徴とするナチュラルキラー細胞の活性化方法、(8)糖類がニグロオリゴ糖であることを特徴とする前記(7)に記載のナチュラルキラー細胞の活性化方法、および、(9)ニグロオリゴ糖がニグロース、ニグロシルグルコース、ニグロシルマルトースからなる群から選ばれる少なくとも一種であることを特徴とする前記(8)に記載のナチュラルキラー細胞の活性化方法、に関する。

## 【0008】

【発明の実施の形態】本発明において用いる3-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-D-グルコースを構成単位として含有する糖類としては、特に限定されず、自体公知のものを用いてよい。具体的には、例えば、少なくとも1つ以上の $\alpha$ -1, 3グルコシド結合を含むグルコース重合度2程度以上のオリゴ糖が挙げられ、好ましくはグルコース重合度2~10程度のオリゴ糖、より好ましく



ニグロシルマルトース

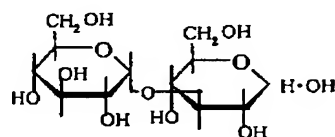


【0012】本発明において用いる3-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-D-グルコースを構成単位として含有する糖類は、自体公知の方法に従って容易に製造することができる。具体的には、例えば、本発明において用いる該糖類として好ましいニグロオリゴ糖は、下記のような公知の方法によって調製することができる。例えば、M.Stacey and J.M.Webber:Methods in Carbohydrate Chemistry, I, 339-341, Academic Press (1962) には、微生物の生産する多糖類である、ニグランまたはエルシナン等を基質として、酵素または酸類などを用いて加水分解してニグロオリゴ糖を製造する方法が提案されている。ま

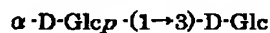
は重合度2~7程度のオリゴ糖であるニグロオリゴ糖が挙げられ、本発明において好適に用いられる。かかるニグロオリゴ糖には、 $\alpha$ -1, 3グルコシド結合のみからなるオリゴ糖の他に、 $\alpha$ -1, 3グルコシド結合とそれ以外の結合(例えば $\alpha$ -1, 1、 $\alpha$ -1, 2、 $\alpha$ -1, 4、 $\alpha$ -1, 6グルコシド結合など)とからなるオリゴ糖も包含される。中でも、本発明においては、下記式で表されるニグロース、ニグロシルグルコースまたはニグロシルマルトースを用いるのがより好ましい。これらは単独で用いても、2種以上の併用または混合して用いてもよい。

## 【0009】

## 【化1】

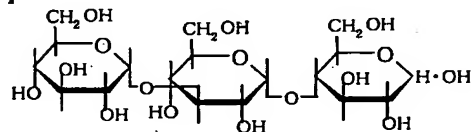


ニグロース



## 【0010】

## 【化2】

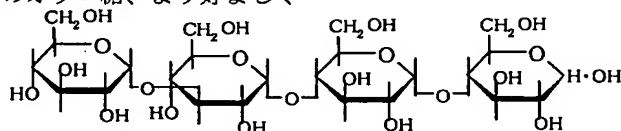


ニグロシルグルコース

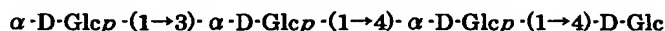


## 【0011】

## 【化3】



ニグロシルマルトース



た、公知の $\alpha$ -グルコシダーゼの糖転移・縮合反応を用いてニグロースを調製する方法も知られている(金谷憲一他、日本農芸化学会誌、53、385-390 (1979)、H.Fujimoto et al., Agric. Biol.Chem., 52, 1345-1351 (1988) など)。更に、特開平3-22958号公報には、澱粉加水分解物に、サイクロデキストリン生成酵素を用いてニグロースを製造する方法が開示されている。その他に、 $\alpha$ -1, 4グルコシド結合したポリサッカライドまたはオリゴサッカライドを含む基質に $\alpha$ -1, 3グルコシド結合をもたらす糖転移酵素のうち1種または2種以上、具体的にはAcremonium属に属し、 $\alpha$ -1, 3

結合をもたらす糖転移酵素を生産する真菌、例えば *Acremonium* sp. S4G13 (FERM BP-4373) を常法に従い、培養することによって調製される糖転移酵素を作用させてニグロオリゴ糖を製造する方法も開示されている（特開平 7-59559 号公報）。本発明において用いるニグロオリゴ糖は、いずれの方法で調製されたものでも良く、上記の方法に限定されない。ただし、現在までに知られている方法の中で最も経済的な面で優れていると考えられるのは、上記特開平 7-59559 号公報または特開 2000-189101 号公報に記載された糖転移酵素（ニグロオリゴ糖生成酵素）を用いた方法であり、本発明においてもこの方法に従って調製したニグロオリゴ糖を使用するのが好ましい。

【0013】本発明でいう NK 細胞の「活性化」とは、通常、NK 細胞の細胞傷害活性の増大を意味する。かかる NK 細胞の細胞傷害活性は、当業者にとっては公知の技術、具体的には下記実施例の試験方法に従って容易に測定することができる。

【0014】本発明に係る NK 細胞活性化剤は、副作用がなく常用しても問題ないことから、医薬としてのみならず、食品として用いることもできる。より具体的には、例えば、調味料、畜肉加工品、水産加工品、農産加工品、スナック、調味食品、調理済食品、デザート類、乳油製品、菓子またはスナック菓子等の形態で、本発明に係る NK 細胞活性化剤を提供することも可能である。

【0015】本発明に係る NK 細胞活性化剤は、3-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-D-グルコースを構成単位として含有する糖類が含有されていることが特長であり、それ以外の、例えば自体公知の食品あるいは食品成分、医薬担体または賦形剤等がさらに含有されていてもよい。かかる他の成分は、特に限定されるものではなく、目的とする NK 細胞活性化剤の具体的な用途に応じて当業者が適宜選択できるが、具体的には、医薬品の場合は賦形剤、崩壊剤、結合剤、界面活性剤、乳化剤、可塑剤、滑沢剤や糖類、pH 調整剤、防腐剤、香料もしくは着色料など、食品の場合は各種の栄養素、ビタミン類、香料、着色料、酸化防止剤、チーズやチョコレート等の風味物質もしくは合成甘味料等が挙げられる。また、他の NK 細胞活性化剤と組み合わせてもよい。

【0016】本発明に係る NK 細胞活性化剤の剤形は、摂取方法および摂取経路に応じてシロップ剤、散剤、顆粒剤、丸剤、錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤など経口用剤、坐剤、注射剤などの種々の形態とすることができるが、経口用剤として使用するのが好ましい。また、本発明の NK 細胞活性化剤が食品として用いられる場合には、顆粒、錠菓、ガム、キャンディ、ゼリー、飲料等の形で提供されるが、その形態は上記に限定されない。

【0017】本発明の NK 細胞活性化剤の摂取量は、摂

取する人の性別、年齢、健康状態などによって異なるので一概には言えないが、経口剤の場合、吸収率を考慮して、有効成分、好ましくはニグロース、ニグロシルグルコースおよびニグロシルマルトースからなるニグロオリゴ糖混合物として約 4 mg ~ 40 g 程度、好ましくは約 10 mg ~ 20 g 程度、さらに好ましくは約 50 mg ~ 10 g 程度摂取されるよう設定するのが望ましい。注射剤または輸液剤などの非経口剤の場合は、有効成分、好ましくはニグロース、ニグロシルグルコースおよびニグロシルマルトースからなるニグロオリゴ糖混合物として、約 5 mg ~ 5 g 程度、好ましくは約 25 mg ~ 2.5 g 程度、さらに好ましくは約 100 mg ~ 1 g 程度投与されるよう設定するのが望ましい。また摂取回数は 1 日 1 回であっても、または複数回であってもよい。なお、本明細書において「摂取」という用語には「投与」も含められるものとする。

#### 【0018】

【実施例】以下、実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。なお、以下、「%」は、特に断りのない限り、重量%を意味する。また、ニグロオリゴ糖は日本食品化工株式会社調製ニグロオリゴ糖（ニグロオリゴ糖含量 88.4 重量%）を用いた。

【0019】〔実施例 1〕ニグロオリゴ糖、レモン果汁、グラニュー糖、果糖ブドウ糖液糖、精製ハチミツ、クエン酸、レモンフレーバーを以下に示した配合量で純水 500 ml に加え攪拌後、さらに純水を加え全量を 1000 ml に調整した後、65℃で 10 分間殺菌して本発明に係る NK 細胞活性化剤である清涼飲料水を得た。得られた清涼飲料水はニグロオリゴ糖を 1.5% 含有する。

ニグロオリゴ糖	15.0 g
レモン果汁	9.4 g
グラニュー糖	15.4 g
果糖ブドウ糖液糖	74.8 g
精製ハチミツ	22.2 g
クエン酸	1.5 g
レモンフレーバー	1.6 g

【0020】〔実施例 2〕以下に示した配合量にて各原料をマイクロスピードミキサー MSR-25（宝工機株式会社製）で混合し、パウダーコータグラニューレータ GPCG-5 型（Glatt GmbH 社製）で造粒して、顆粒剤とし、本発明に係る NK 細胞活性化剤を得た。

ニグロオリゴ糖	1000 g
乳糖	1020 g
結晶セルロース	150 g
ブドウ糖	800 g

【0021】〔実施例 3〕実施例 2 で得られた顆粒剤 9 g にステアリン酸カルシウム 1 g を混合し、打錠機（株式会社菊水製作所製 VIRGO 0512SS

型)で圧縮整形して900mgの本発明に係るNK細胞活性化剤である錠剤を得た。得られた錠剤は一錠当たりニグロオリゴ糖を約300mg含有する。

【0022】〔実施例4〕以下に示した配合量にて各原料を均一に混合し、ゼラチンカプセルに充填し、カプセル1個当たり、ニグロオリゴ糖を100mg含有する本発明に係るNK細胞活性化剤であるカプセル剤を得た。

ニグロオリゴ糖 100 mg  
コーンスターチ 75 mg  
ステアリン酸マグネシウム 10 mg

【0023】〔試験例1〕本試験例では、ニグロオリゴ糖を用いて、マウス肝臓単核球細胞のナチュラルキラー活性に対する直接的な作用を、蛍光色素法を用いたナチュラルキラー活性測定により検証した。マウス(BALB/c、雌、26週齢)から肝臓を摘出し、ハンクス平衡塩溶液中で押し潰し、#225メッシュに通した。遠心分離後、36%パーコール-ハンクス平衡塩溶液に細胞を再懸濁させ遠心分離を行い、肝臓単核球画分を沈殿させた。この画分に0.83%塩化アンモニウム緩衝液で溶血処理を施した後、RPMI 1640培地(GIBCOBRL社製)で懸濁し肝臓単核球細胞浮遊液を得た。細胞数を自動血球計測装置(シスメックス株式会社製 F-800型)で測定した後、 $2.0 \times 10^6$ 、 $5.0 \times 10^5$ 、 $12.5 \times 10^4$ /mlの濃度にRPMI 1640培地で調製し、ナチュラルキラー活性測定の40×、10×および2.5×のエフェクター細胞液とした。96穴組織培養V底プレートに1穴当たり、各エフェクター細胞液25  $\mu$ l、またはトリトンX-100を0.4%の濃度でRPMI 1640培地に溶解した溶液25  $\mu$ l(最大蛍光値測定用)もしくはRP

MI 1640培地25  $\mu$ l(最小蛍光値測定用)を播種した。これにニグロオリゴ糖を4  $\mu$ g/mlの濃度でRPMI 1640培地に溶解させた溶液を1穴当たり25  $\mu$ l加え、これを試験群とした。また、RPMI 1640培地のみを1穴当たり25  $\mu$ l加え、これを比較群とした。

【0024】標的細胞にはYAC-1細胞を用い、 $1.0 \times 10^6$ /mlの濃度に調製したYAC-1細胞を15  $\mu$ MのカルセインAM色素で30分間標識し、洗浄後RPMI 1640培地で懸濁し細胞数を $2.5 \times 10^4$ /mlの濃度に調製した。この標的細胞を試験群および比較群それぞれにおいて1穴当たりそれぞれ50  $\mu$ l加え、ナチュラルキラー反応を開始した。なお、試験群にはニグロオリゴ糖が1  $\mu$ g/ml含まれていることになる。反応は37℃の5%炭酸ガス培養器内で3時間培養し、培養後の上清50  $\mu$ lを採取し、溶出したカルセインAM色素量を励起波長490 nm、蛍光波長530 nmの蛍光測定により検出した。なお、細胞傷害活性は次式から求めた。

【数1】

細胞傷害活性(%) = [(エフェクター細胞添加時の蛍光値 - 最小蛍光値) / (最大蛍光値 - 最小蛍光値)] × 100

【0025】表1にその結果を示す。表1から明らかごとく、ナチュラルキラー活性測定時にニグロオリゴ糖を添加することにより、細胞傷害活性が有意に上昇した。したがって、ニグロオリゴ糖の直接的なNK細胞活性化作用が検証された。

【0026】

【表1】

	エフェクター細胞標的細胞比率(ET比)		
	2.5×	10×	40×
細胞障害活性(%)			
比較群	9.3±1.1	17.9±1.8	22.7±4.0
試験群	11.7±1.5(*)	21.7±2.8	27.3±2.5

表中の数値は、例数4穴の平均値±標準偏差を表す。

また、\*は比較群に対して有意差があることを表す。

【0027】〔試験例2〕本試験例では、ニグロオリゴ糖をマウスに腹腔内投与し、肝臓単核球細胞のナチュラルキラー活性に対する作用を検証した。マウス(BALB/c、雌、12週齢)6匹にニグロオリゴ糖を0.4 mg/マウスを腹腔内投与し、その17時間後に肝臓を摘出し、上記試験例1に記載の方法で肝臓単核球細胞浮遊液を得た。細胞数を $1.0 \times 10^6$ 、 $2.5 \times 10^5$ 、 $6.25 \times 10^4$ /mlの濃度に調製し、それぞれを40×、10×および2.5×のエフェクター細胞液とした。96穴組織培養V底プレートに1穴当たり、各エフェクター細胞液50  $\mu$ l、またはトリトンX-100を0.4%の濃度でRPMI 1640培地に溶解した溶液50  $\mu$ l(最大蛍光値測定用)もしくはRPMI 1640培地50  $\mu$ l(最小蛍光値測定用)を播種した。標的細胞のYAC-1細胞を $1.0 \times 10^6$ /mlの濃度に調製し、15  $\mu$ MのカルセインAM色素で30分間標識した後、細胞数を $2.5 \times 10^4$ /mlの濃度に調製

し、1穴当たりそれぞれ50  $\mu$ l加え、ナチュラルキラー反応を開始した。反応は37℃の5%炭酸ガス培養器内で3時間培養し、培養後の上清50  $\mu$ lを採取し、溶出したカルセインAM色素量を励起波長490 nm、蛍光波長530 nmで蛍光測定し、試験例1に記載の計算式により細胞傷害活性を算出した。また、比較群として、ニグロオリゴ糖の代わりに生理食塩水を用いて全く同様の試験を行った。

【0028】表2にその結果を示す。表2から明らかごとく、ニグロオリゴ糖をマウスに腹腔内投与することにより肝臓単核球のナチュラルキラー活性が有意に上昇した。したがって、ニグロオリゴ糖の生体内でのNK細胞活性化作用が検証された。

【0029】

【表2】

	エフェクター細胞標的細胞比率 (E T 比)		
	2.5×	10×	40×
細胞障害活性 (%)			
比較群	7.0±1.1	16.7±1.3	21.4±0.6
試験群	11.4±0.9(*)	19.2±1.7(*)	26.5±1.3(*)

表中の数値は、例数 6 匹の平均値±標準偏差を表す。

また、\*は比較群に対して有意差があることを表す。

【0030】〔試験例 3〕本試験例では、ニグロオリゴ糖をマウスに経口投与し、肝臓単核球細胞のナチュラルキラー活性に対する作用を検証した。マウス (BALB/c、雌、12週齢) に 1%ニグロオリゴ糖水溶液を 6 日間飲み水として与え (各 6 匹)、肝臓を摘出し、上述の試験例 2 に記載の方法で肝臓単核球のナチュラルキラー活性を測定した。また、比較群として、1%ニグロオリゴ糖水溶液の代わりに水道水を用いて全く同様の試験を行った。

【0031】表 3 にその結果を示す。表 3 から明らかのごとく、ニグロオリゴ糖をマウスに経口投与することにより肝臓単核球のナチュラルキラー活性が有意に上昇した。したがって、ニグロオリゴ糖の経口摂取により NK 細胞活性化が上昇することが検証された。

【0032】

【表 3】

	エフェクター細胞標的細胞比率 (E T 比)		
	2.5×	10×	40×
細胞障害活性 (%)			
比較群	6.8±1.4	13.7±0.7	17.7±0.2
試験群	10.6±3.1(*)	15.8±1.7(*)	19.9±2.6

表中の数値は、例数 6 匹の平均値±標準偏差を表す。

また、\*は比較群に対して有意差があることを表す。

【0033】

【発明の効果】本発明に係る NK 細胞活性化剤、または 3-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-D-グルコースを構成単位として含有する糖類の NK 細胞活性化のための使用により、感染症の予防および／もしくは治療、または腫瘍細胞の増殖および／もしくは転移の防御、特にウイルス感染や腫瘍の増殖および転移の予防が可能となる。特に、免疫機能の働きは高齢者では急激に低下し、それと共に感染症の発症及び発ガンが増加していくこと

が一般的に知られている。従って、NK 細胞を活性化させることにより、感染症の発症及び発ガンを予防できることは、これからの高齢化社会にとって有用である。また、本発明に係る NK 細胞活性化剤の有効成分である 3-O- $\alpha$ -D-グルコピラノシル-D-グルコースを構成単位として含有する糖類は、副作用がなく常用できることから、食品などの形態にすることにより、高齢者などでも手軽に経口で摂取することができるという利点も有す。

フロントページの続き

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
A 6 1 P 37/04		A 6 1 P 37/04	
43/00	1 0 7	43/00	1 0 7
C 0 7 H 3/06		C 0 7 H 3/06	
C 1 2 N 5/06		3/04	
// C 0 7 H 3/04		C 1 2 N 5/00	E

(72) 発明者 山本 憲朗  
兵庫県神戸市東灘区渦森台 4 丁目 10-3

F ターム (参考) 4B018 LB08 MD29 MD31 ME08 ME09  
ME10 MF02  
4B065 AA91X AC20 BA30 BB01  
BC01 BD50 CA41 CA43 CA44  
4C057 BB03 BB04  
4C086 AA01 AA02 EA01 MA01 MA04  
NA14 ZB09 ZB26 ZB32